

Önder YAMAN, Kaan AYDOS

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

OLGU 1

Dr. Önder Yaman (ÖY): İnfertilite nedeni ile başvuran genç erkeklerde önemli bir sorun da semen volümünde düşüklüktür. Sekonder seks karakterleri normal bir erkekte, semen volümünün 0.5 ml olması ve mikroskopisinde de azoospermi bulunması durumunda nasıl bir yol önerirsiniz?

Dr. Kaan Aydos (KA): Düşük semen volümü azoospermi olgularında öncelikle pretestiküler bir hipogonadizm durumu ile posttestiküler obstrüksiyon ya da ejakülasyon bozuklukları ayırt edilmelidir. Eğer hipofizer gonadotropinlerin salgılanmasındaki yetersizlikten kaynaklanan bir hipogonadizm söz konusu olsaydı, klinik tablonun da bununla uyum göstermesi ve sekonder seks karakterlerinin bozulması gerekirdi. Epididimal seviyedeki seminal kanal tıkanıklıklarında ise ejakülat volümünün >1.5 ml olması beklenirdi. Bu durumda, geriye kalan posttestiküler bir neden düşünülmeli.

Ejakülasyon bozuklukları retrograd ejakülasyon ya da emisyon yokluğundan kaynaklanır. Her iki durumda da ya aspermi olmalı ya da sperm çıkarsa bile oligozoospermi bulunmalıydı. Oysa olgumuzda ejakülat var ve azoospermik. Geriye distal ejakülatör kanal tıkanıklığı ya da doğumsal iki taraflı vaz deferens yokluğu (CBAVD) kalmakta. Bunu aydınlatmanın yolu ise fiziksel incelemedir. Olgumuzun fiziksel incelemesinde her iki vaz deferensinin bulunmadığı anlaşıyor.

ÖY: Bu durumda ultrasonografi ile tanının doğrulanmasına gerek var mıdır?

KA: CBAVD durumunda eğer klinik incelemede bir şüphe varsa, transrektal ultrasonografi yapılmalı, yoksa endike değildir. Tek taraflı olgularda bir böbreğin yokluğu da tabloya eşlik edebileceğinden, abdominal USG de istenebilir. Ama iki taraflı CBAVD durumunda bu yapılmayabilir.

ÖY: Azoospermide testis biyopsisi tartışmalı bir konu. CBAVD olgularında nasıl yorumlamalı?

KA: Testis biyopsisi genel kural olarak FSH'nin en az 2 katından daha fazla yükseldiği olgularda, TESE ile hücre bulma şansını belirlemek amacıyla gerekli olur. Olgumuzda FSH normal. Bu ne-

denle tedavi öncesi biyopsi alınmasının bir anlamı yok.

ÖY: CBAVD tanısını doğrulamak için semende früktoza bakılması önerilmekte midir?

KA: Ejakülatör kanal tıkanıklıklarında her ne kadar semende früktoz bulunmazsa da, klinik olarak ortaya konmuş bir CBAVD tablosunda artık früktoz istenmesi önerilmemektedir.

ÖY: CBAVD'nin doğacak çocukta genetik bir problem yaratma riskine karşı nasıl davranmalı?

KA: Vaz deferenslerin iki taraflı doğumsal yokluğu izole bir bozukluk olarak görülebileceği gibi sistemik kistik fibrozis hastalığının bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Bu iki durumun ayrı birer antite olarak tedavi edilmeleri klinik bakımdan uygun görülse de, moleküler çalışmalar izole CBAVD olgularının büyük kısmının CFTR genine ait mutasyonlara bağlı olarak gelişmiş kistik fibrozisin bir minör varyantı olduğunu ortaya koymuştur. Kistik fibrozis hastalığı otozomal resesif geçiş gösterir. Bu nedenle eğer kadında CFTR gen mutasyonu yoksa doğacak çocukta kistik fibrozis riski genellikle düşüktür. Diğer durumlarda çiftin kistik fibrozisli çocuk dünyaya getirme riski %25-50 arasında olur. Ancak bu oranlar bütün çiftler için geçerli değildir. Aile hikayesi ve etnik farklılıklar da bunda etkilidir. Kısacası, CBAVD olgularında kistik fibrozis taramasına yönelik CFTR gen mutasyonuna bakılması şarttır. Tüm azoospermi olguları içerisinde %2, CBAVD olguları içerisinde ise %70 mutasyon saptanır. Kadında mutasyonun eşlik etme olasılığı ise %4'tür. Bu nedenle, kadında da mutasyon taraması yapılması gerekir. Eğer mutasyon varsa preimplantasyon genetik tanı (PGD) ya da amniyosentez gerekir.

ÖY: Bu durumda tedavimiz ne olmalı?

KA: CBAVD tedavisinde, öncelikle epididimden MESA yöntemiyle sperm elde edilmeye çalışılır. Elde edilemezse, testislerden TESA ya da TESE ile sperm aranır. Bulunan hücreler ICSI'de kullanılırlar. Gerekirse elde edilen hücreler, ileride kullanılmak üzere dondurularak saklanılabilir.

OLGU 2

ÖY: Testis tümörü ya da Hodgkin lenfoma gibi hastalıklar sıklıkla genç yaş erkekleri tuttuğu için, bunlar arasında çocuk sahibi olmayı isteyen popülasyon da fazladır. Örneğin 30 yaşında genç bir erkekte kemoterapi başlanacak olsa, bu hastanın fertilitésinin korunması için nasıl bir yaklaşım doğru olur?

KA: Kemoterapötik ilaçların çoğu spermatogenez olumsuz etkiler. Bunlara en duyarlı hücreler en aktif bölünen hücreler olan spermatogonium ve preleptoten evreye kadarki spermatositlerdir. Aşağıdaki tabloda, bazı kemoterapötiklerin azoospermi ve neticede infertilite yapma olasılıkları görülmekte.

	Azoospermi/İnfertilite
Adriamisin Vinkristin Metotreksat	%16
Sisplatin	%37
Siklofosfamid Prokarbazin	%68

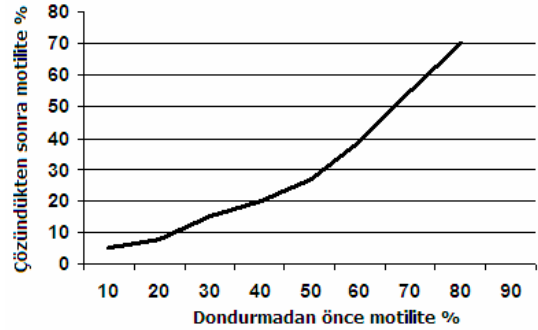
Çocukluk döneminde kansere yakalanan geniş hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalar alkille-yici ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda fertilité oranlarının, tedavi edilmemiş kontrollere göre %60 daha düşük olduğunu göstermiştir. Tek başlarına alkille-yici ilaçlar ve prokarbazin en fazla testis hasarına neden olurlar. MOPP (meklorektamin, vinkristin [Onkovin], prokarbazin, prednizon) ve COPP (siklofosfamid, vinkristin [Onkovin], prokarbazin, prednizon) rejimleri ile tedavi edilmiş Hodgkin'li hastaların %80-100'ünde kalıcı sterilite görüldüğü bildirilmiştir. Hodgkin'li hastalarda NOV (mitoksantron [Novantrone], vinkristin [Onkovin], vinblastin ve prednizon) gibi daha yeni protokollerin kullanılmasıyla, fertilité tedavi öncesi durumuna dönebilir hale gelmiştir. Hodgkin-dışı lenfoma ve lösemide kullanılan daha az toksisitesi bulunan kemoterapötik ilaçların fertilité üzerine etkileri de daha az olmaktadır. Sisplatin gonadotoksik ajanların başında gelir.

ÖY: Kemoterapi sırasında spermatogenezin bozulup bozulmadığını anlamak mümkün müdür?

KA: Kemoterapi sırasında çoğu hastada, azoospermi gelişimi ile ilişkili olarak serum FSH düzeyleri yükselir. Daha sonra FSH'si düşen hastalarda spermatogenezin düzeldiği gözlemlenir, oysa

FSH seviyesi yüksek kalanlarda spermatogenez beklenmez.

Spermatogenezin ne derece bozulacağını gösteren bir diğer ölçüt ise, sperm motilitesidir. Donurma öncesi sperm motilitesi ne kadar yüksekse, çözündükten sonra elde edilen spermelerin kaliteleri de o kadar iyi olur. Örneğin aşağıdaki çizelgede bunu açık olarak görebiliriz.



Diğer yandan, lösemili ve lenfomalı hastalarda tedavi öncesinde spermatogenez sıklıkla bir miktar bozulmuştur. Tedavi öncesi en kötü semen kalitesine sahip olanlar ise Hodgkin lenfomalı hastalardır. Zaten testis kanserli hastaların %25'inde, daha önceden karşı testiste de spermatogenez defekti mevcuttur. Bu defektler testis-dışı malinitesi bulunan hastalardakinden daha kötü olma eğilimindedirler. Testis tümörlü erkeklerde orkiyektomi yapılmadan önce 17 milyon/ml olan ortalama sperm konsantrasyonu, orkiyektomi sonrasında 7 milyon/ml'ye düşmekte, %9'unda ise azoospermi görülmektedir. Bu da, tümörün karşı testiste hasar oluşturabileceğinin bir göstergesidir.

ÖY: Kemoterapi sonrası spermatogenez yeniden normale dönebilir mi, ya da bu hastalar doğal yolla çocuk sahibi olabilirler mi?

KA: PVP (sisplatin, vinblastin, bleomisin), PVP-16 (sisplatin, etoposid) ve POMB/ACE (sisplatin, vinkristin [Onkovin], metotreksat, bleomisin/aktinomisin, siklofosfamid, etoposid) ile hastaların %50-60'ında spermatogenezin kaldığı yerden başladığı görülür. Kemoterapi tarafından spermatogenezin irreverzibl olarak bozulma durumunu sisplatinin kümülatif dozu belirler. Sisplatin dayalı kemoterapi ile hastaların çoğu azoospermik olacaktır, ama bunların büyük kısmında 4 yıl içerisinde spermatogenez yeniden başlamaktadır.

Aşağıdaki tabloda, testis tümörü nedeniyle kemoterapi alan olgularda yıllara göre spermde düzelme oranları gösterilmiştir.

	Tedavi sonrası geçen süre	
	2 yıl	5 yıl
Spermde düzelme	%48	%80
Gebelik	%85	

ÖY: Görülüyor ki, kemoterapi sonrası bir kısım erkekte spermatogenezde kalıcı bozulma ortaya çıkabilmekte. Bu olasılığa karşı nasıl bir önlem alınabilir?

KA: En ideal olanı, kemoterapi öncesinde spermin dondurularak saklanmasıdır. Tedavi bittikten sonra çözünen spermier kullanılarak in vitro fertilizasyon yöntemiyle (IVF/ICSI) eşinde gebelik sağlanabilir. Ancak, gonadotoksik ajanların yeni oluşacak germ hücrelerinde genetik defekt yapma olasılığı da, teorik olarak mümkündür. Her ne kadar kemoterapiden sonra doğan çocuklarda bozukluk riski artmış değilse de, kemoterapi sırasında insan sperminde seks kromozomal ve otozomal anöploidii görülmüştür. Bu nedenle, kemoterapi sonrası 3-24 ay kontrasepsiyon uygulanması önerilmektedir. Böylece, olası genetik bozukluğa sahip sperm ile çocuk doğma riski de azaltılmış olunur.

ÖY: Kemoterapi sırasında spermatogenezini korumak mümkün mü?

KA: Kemoterapi sırasında spermatogenezini koruma çalışmaları ümit vermemiştir. GnRH agonistleri ile spermatogenezin baskılanması başarılı olmamıştır. İlerisi için ümit veren çalışmalar tedaviden önce testis dokusunun in vitro kültürü ve dondurularak saklanması ile germ hücre transplanstasyonu üzerinde olacaktır.

ÖY: Sonuç olarak, kemoterapi başlanacak bir erkekte fertilitatesini korumak yönünde genel stratejiyi çizebilir misiniz?

KA: Öncelikle sperm dondurularak garanti altına alınmalıdır. Kemoterapi'yi takiben 4 yıl sonra bile spermatogenezin başlayarak, ejakülatta sağlıklı spermatozoa çıkabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, spermatozoada gelişebilecek olası genetik risklere karşı 2 yıl dolana kadar beklenmesi, bu sürenin sonunda ejakülat ya da testiküler spermier ile ICSI yapılması önerilmektedir. Ancak, 4 yıla kadar spermatogenezin başlama şansı da artacağı için, eğer kadına ait şartlar da uygunsa, 4 yıl tamamlandıktan sonra üremeye yardımcı tekniklere geçilmesi düşünülebilir. Ama önemli olanı, 2 yıla kadar kontrasepsiyon uygulanmasıdır.